

Diversi interventi per migliorare l'aderenza possono essere attuati:

- Informare la persona con infezione da HIV, prima dell'inizio della terapia, sulla situazione generale della sua patologia, sui farmaci antivirali e sulle varie possibilità terapeutiche, facendo presente che il trattamento potrebbe avere una durata di molti anni.

- Stabilire un rapporto di disponibilità ad ulteriori colloqui e dilazionare l'inizio della terapia, se la persona non è ancora pronta.

- Cercare di garantire, per quanto è possibile nella organizzazione della struttura, un unico medico di riferimento.

- Concordare un piano terapeutico e quindi scrivere in modo chiaro e comprensibile orari, numero delle compresse, rapporti della assunzione dei farmaci con i pasti o con i tipi di cibo, spiegare i possibili effetti collaterali e le modalità per affrontarli e dare la disponibilità per chiedere ulteriori informazioni.

- Spiegare in dettaglio i sintomi associati con effetti collaterali e potenzialmente gravi dei farmaci prescritti (e spiegare in quali casi essi richiedano un intervento urgente di sospensione o di intervento medico).

- Illustrare le eventuali interferenze o incompatibilità con l'assunzione di altri farmaci.

- Aggiornare dal punto di vista scientifico l'équipe che segue i pazienti sui nuovi farmaci, sulle nuove associazioni, sui possibili eventi collaterali e sui problemi della relazione terapeutica.

- Fornire indirizzi e disponibilità delle varie associazioni di volontariato che possono essere di aiuto ai malati e alle persone in trattamento.

- Garantire il necessario sostegno psicologico e psicoterapeutico agli operatori sanitari impegnati in una relazione terapeutica problematica, agli utenti ed alle loro famiglie.

Si auspica la realizzazione di nuovi studi e ricerche che aumentino la disponibilità di informazioni sull'entità e frequenza degli effetti collaterali delle diverse combinazioni terapeutiche, specie quando detti fenomeni sono causa di interruzione del trattamento. Questi studi potrebbero infatti aiutare ad elaborare nuove strategie per aumentare l'adesione ai protocolli terapeutici.

6. Fallimento del Regime Terapeutico

6.1 Definizione di fallimento terapeutico

Diversi sono gli elementi che possono essere utilizzati per definire il *fallimento terapeutico*:

- Mancanza di adeguato controllo della replicazione (fallimento virologico) definibile come: a) mancata riduzione della carica virale di almeno un log. dopo 3 mesi; b) mancata discesa dell'HIV-RNA al di sotto della soglia di rilevabilità dopo 24 settimane dall'inizio della terapia; b) ritorno (confermato) alla rilevabilità (> 1000 copie di HIV RNA) dell'HIV-RNA dopo soppressione completa
- Insufficiente recupero immunologico
- Progressione clinica della malattia

Il fallimento virologico in genere precede il fallimento immunologico (diminuzione dei linfociti CD4+) e quest'ultimo il fallimento clinico (progressione della malattia o comparsa di infezioni opportunistiche).

Il fallimento virologico non implica necessariamente che sia opportuno modificare immediatamente il regime terapeutico (v. paragrafo 6.2). Infatti, l'obiettivo di ridurre e mantenere la replicazione virale a livelli plasmatici non più svelabili dalle attuali metodiche molecolari non è raggiungibile in tutti i pazienti. Il 30-40% dei pazienti che iniziano per la prima volta un trattamento antiretrovirale non raggiunge questo obiettivo e la percentuale di insuccesso è ancora più alta tra quei pazienti che passano ad un secondo o un terzo schema di trattamento.

Diversi sono i meccanismi alla base della frequente risposta virologica sub-ottimale o dei fallimenti virologici successivi ad una risposta iniziale ottimale. Le cause sono spesso multifattoriali. Oltre all'insufficiente potenza del regime terapeutico prescelto, uno degli elementi responsabili con maggiore frequenza è la mancata aderenza (compliance) del paziente agli attuali e complessi regimi terapeutici. Va inoltre considerata la possibilità che fenomeni di interazione farmacologica o differenze individuali nell'assorbimento portino a livelli sub-ottimali di alcuni farmaci della combinazione. E' possibile infine, e questo soprattutto nei pazienti già trattati in precedenza, che possano giocare un ruolo ceppi virali con resistenza crociata a specifici farmaci antiretrovirali.

Nella **Tabella 4** sono riportate le principali cause di fallimento terapeutico.

TABELLA 4 – CAUSE PRINCIPALI DI FALLIMENTO TERAPEUTICO

<i>Aderenza insufficiente</i>
<i>Interruzione da tossicità ed eventi avversi</i>
<i>Insufficiente potenza antivirale</i>
<i>Problemi di farmacocinetica</i>
<i>Presenza di mutazioni che conferiscono resistenza</i>

6.2 Gestione del fallimento terapeutico

Anche in presenza di fallimento virologico confermato, la decisione di modificare il trattamento, soprattutto per i pazienti che hanno già fallito un precedente regime terapeutico, dovrà essere accuratamente ponderata, in ragione della difficoltà di ottenere risposte ottimali con le terapie di salvataggio oggi disponibili, e considerando il numero ancora limitato di opzioni terapeutiche. Tuttavia, continuare la terapia per tempi più o meno lunghi con lo stesso regime, in presenza di replicazione virale, può condurre allo sviluppo di elevati livelli di resistenza farmacologica e diminuire le probabilità di successo del regime di salvataggio.

La decisione di cambiare regime terapeutico dovrà essere attentamente ponderata e tenere in considerazione molteplici aspetti e complessi fattori, quali: la storia clinica del paziente, la valutazione dei parametri virologici ed immunologici e il loro andamento temporale, la valutazione del livello di aderenza del paziente alla terapia attuale, il numero di opzioni terapeutiche residue, la possibilità della presenza di resistenze. Il paziente andrà comunque preparato (tecnicamente e psicologicamente) alla nuova terapia con la stessa cura posta nella preparazione alle terapie precedenti.

Per i pazienti con alternative terapeutiche (in genere dopo il primo fallimento), lo *switch* precoce ad un altro regime potrebbe consentire di aumentare le probabilità di successo e di preservare opzioni future. Tuttavia, occorre ricordare che non ci sono al momento dati sufficienti per stabilire quale valore di HIV-RNA (> 5.000, > 10.000 ?) dovrebbe essere utilizzato per decidere

il cambiamento di regime terapeutico. La valutazione del livello dei linfociti CD4 e del loro andamento temporale dovranno essere considerati nella decisione di cambiare la terapia.

Nell'ambito delle possibilità offerte dalle varie opzioni disponibili, è raccomandabile non sostituire mai un singolo farmaco e non aggiungere mai un singolo farmaco ad un regime terapeutico che stia perdendo attività antivirale. E' sempre preferibile cambiare almeno due farmaci e, possibilmente, sostituire completamente il regime terapeutico.

Una situazione diversa è rappresentata dalla necessità di modificare un regime terapeutico per problemi di tossicità. In questo caso è giustificata la sostituzione del farmaco responsabile dell'evento avverso con un altro di pari potenza, appartenente o meno alla stessa classe farmacologica.

Per i pazienti che abbiano poche opzioni terapeutiche residue, può anche essere ragionevole continuare il regime terapeutico corrente anche in presenza di una non ottimale inibizione della replicazione virale.

Soprattutto per pazienti in fase avanzata, regimi terapeutici considerati sub-ottimali come terapia iniziale possono essere considerati accettabili, in base a valutazioni relative a tossicità, intolleranza o non aderenza. Le stesse considerazioni possono essere valide per i pazienti nei quali di fronte ad una scarsa risposta virologica si rileva una buona risposta immunologica (risposta discordante RNA/CD4). Questa evenienza deve indurre il clinico a riflettere prima di modificare il regime terapeutico

Per quanto è possibile, nello scegliere le componenti dei regimi di salvataggio, è opportuno tenere in considerazione i fenomeni di resistenza crociata tra farmaci appartenenti alla stessa classe. Sebbene non siano ancora stati valutati completamente, sempre maggiori evidenze indicano che i nuovi *test di resistenza*, effettuati sul virus presente nel plasma possano spiegare i motivi del fallimento terapeutico e guidare la scelta della terapia successiva in pazienti con fallimento. Questo impiego è stato fino ad oggi validato nell'ambito di studi clinici controllati e randomizzati, che hanno dimostrato come una terapia "di salvataggio" impostata sui risultati di un test di resistenza risulti più efficace, rispetto a un regime scelto solo in base alla storia clinica e terapeutica e all'orientamento del medico curante (*anche perché il fallimento virologico, soprattutto in fase iniziale, non è sempre associato alla presenza di resistenze a tutti i farmaci della combinazione*).

Il riscontro di resistenze farmacologiche è generalmente un buon predittore di fallimento terapeutico, mentre l'osservazione di ceppi virali sensibili non è garanzia di successo.

In considerazione degli elevati costi, delle difficoltà di interpretazione che i test di resistenza pongono, non è ancora noto il rapporto costo-beneficio di una loro introduzione estesa nella pratica clinica, soprattutto nei casi in cui le opzioni terapeutiche disponibili siano limitate.

Sulla base degli studi disponibili si ritiene comunque utile l'impiego dei test di resistenza (genotipiche e/o fenotipici) per guidare la scelta del regime alternativo in caso di fallimento terapeutico e la scelta del regime terapeutico in corso di gravidanza.(16). Tuttavia, si raccomanda che l'interpretazione dei test di resistenza (genotipici o fenotipici) venga effettuata in collaborazione con un esperto.

6.2.1 Primo fallimento

Poiché l'insufficiente aderenza al regime terapeutico costituisce una delle cause più frequenti di fallimento terapeutico, è importante che, prima di prendere in considerazione un cambiamento, *venga valutato il livello di aderenza del paziente e vengano prese le necessarie misure per incrementarla.*

In presenza di un fallimento virologico confermato, le possibili strategie includono:

- *l'intensificazione* del regime terapeutico (con l'aggiunta di un ulteriore farmaco al regime corrente) non scevra di rischi e comunque utilizzabile soltanto in caso di fallimento iniziale

- l'aggiunta di un *potenziatore farmacocinetico*, tipo ritonavir, (solo per le combinazioni che includano un inibitore delle proteasi)
- l'impiego di *farmaci di classe diversa*
- l'impiego di *farmaci della stessa classe* verso i quali il virus non abbia sviluppato resistenza e dimostri una buona suscettibilità (valutabile attraverso i test di resistenza). Va sottolineato che la possibilità di utilizzare in sequenza farmaci della stessa classe esiste per i PI e gli NRTI, mentre al momento attuale è praticamente inesistente con gli NNRTI.

TABELLA 5 – INDICAZIONI DI MASSIMA PER LA SCELTA DI REGIMI ALTERNATIVI DOPO IL PRIMO FALLIMENTO TERAPEUTICO (quando non si disponga di dati relativi alle resistenze genotipiche e/o fenotipiche)

Fallimento terapeutico	Nuovo schema terapeutico
PI (+ ritonavir) + 2 NRTI	2 (nuovi) NRTI + NNRTI* 2 (nuovi) NRTI + 1 nuovo PI (\pm ritonavir)* 1 o 2 (nuovi) NRTI + NNRTI + nuovo PI
NNRTI + 2 NRTI	1 PI \pm ritonavir + 2 (nuovi) NRTI
3 NRTI	1 PI \pm ritonavir + NNRTI o \pm nuovo NRTI

* Non si dispone di risultati di studi che comparino nel lungo termine terapie di seconda linea con 2 nuovi NRTI+NNRTI o 1 nuovo PI dopo il fallimento di una terapia iniziale includente PI

6.2.2 Fallimenti multipli

I pazienti con fallimenti multipli possono necessitare di regimi alternativi particolarmente aggressivi (più di 3 o 4 farmaci combinati, anche utilizzando nuovi PI) per ottenere una risposta virologica soddisfacente.

Nell'ambito di questi regimi, sono state talvolta osservate risposte significative, in un numero limitato di pazienti, anche riutilizzando farmaci già usati in precedenza.

Tuttora controverso è l'uso delle interruzioni strutturate del trattamento, che avrebbero, in questo caso, lo scopo di far riemergere il ceppo virale "selvaggio" e favorire una migliore risposta alla successiva re-introduzione della terapia.

6.2.3 Interruzione del trattamento

Al di là delle sospensioni che sono rese necessarie nei malati per insorgenza di tossicità, di fenomeni collaterali avversi causati dai farmaci, alcune interruzioni del regime terapeutico vengono attuate dalle stesse persone in terapia, per altri motivi che rendono difficile la compliance. E' estremamente importante spiegare alle persone che ogni interruzione non programmata con il proprio medico curante (soprattutto quando vengano sospesi singoli farmaci delle varie combinazioni) può esporre a conseguenze negative per quanto riguarda l'insorgenza di resistenze (va rammentata la lunga emivita di alcuni farmaci, in particolare degli NNRTI) e la precipitosa caduta dei CD4+. Va inoltre segnalato che si possono avere gravi fenomeni di tossicità, ad esempio quando farmaci capaci di provocare fenomeni di ipersensibilità, come l'abacavir, vengono interrotti e poi ripresi senza controllo del medico.

Una situazione diversa è quella di pazienti che, avendo esaurito quasi tutte le opzioni terapeutiche e trovandosi, di fatto, in una condizione di fallimento virologico continuo, ritengono inutile e dannoso continuare ad assumere farmaci che presumibilmente non possiedono più attività antivirale. Va tuttavia rimarcato come diversi studi abbiano dimostrato che, anche in presenza di fallimento virologico e di estese resistenze farmacologiche, la terapia antivirale mantiene una attività residuale che consiglia, per quanto è possibile, di non interromperla.

Sono in corso studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di introdurre, come strategia terapeutica di lungo termine, interruzioni programmate della terapia antivirale in pazienti con infezione cronica che siano stabilmente soppressi a livello virologico. Poiché questa strategia non è scevra da rischi importanti, è indispensabile che essa venga attuata esclusivamente all'interno di protocolli sperimentali, la cui valutazione definitiva non è ancora disponibile.

7. Infezione acuta primaria

E' opportuno prendere in considerazione le seguenti situazioni:

a. *Periodo che intercorre tra l'ingresso del virus e lo sviluppo della risposta immunitaria* (comparsa degli anticorpi specifici o sierconversione). E' questa una condizione nella quale sembra essere vantaggioso, almeno dal punto di vista patogenetico, iniziare immediatamente la terapia. Questa sembrerebbe in grado di prevenire i danni precoci arrecati dall'infezione al sistema immunitario (in particolare di preservare la risposta CD4+ e CD8+ HIV-specifica).

b. *Infezione acuta sintomatica*. Questa condizione può rappresentare un'indicazione al trattamento, in quanto costituisce un fattore prognosticamente sfavorevole.

c. *Riscontro di sierconversione recente in soggetto asintomatico*. Malgrado considerazioni di ordine patogenetico possano suggerire un potenziale vantaggio nell'iniziare la terapia, mancano tuttora dati conclusivi, ed un eventuale trattamento dovrebbe essere limitato a protocolli sperimentali.

Nei casi in cui venisse iniziato il trattamento, esso dovrebbe essere basato su una combinazione potente di farmaci antiretrovirali, con l'obiettivo di giungere alla soppressione massimale della replicazione virale, fino a far scendere i livelli plasmatici al di sotto della soglia di rilevabilità dei test correntemente utilizzati (< 50 copie/ml) per limitare l'evoluzione genetica del virus e l'emergenza di mutazioni in grado di conferire resistenza ai farmaci. Mancano tuttora informazioni sulla durata della terapia una volta instaurata.

E' estremamente importante che la persona sia informata dei possibili vantaggi e dei potenziali rischi della terapia antiretrovirale iniziata in questa fase dell'infezione e che venga posta una cura particolare nel supportare la perfetta aderenza al regime terapeutico. Ogni qualvolta sia possibile, è opportuno offrire alla persona l'opportunità di partecipare ad una sperimentazione clinica.

8. Terapia antiretrovirale in gravidanza e prevenzione della trasmissione materno-fetale

La trasmissione perinatale rappresenta la modalità principale tramite la quale i bambini si infettano con il virus HIV. In assenza di trattamento, dal 15 al 40% dei bambini nati da madri HIV-positive contraggono l'infezione. Circa il 25% delle infezioni vengono contratte nell'ultimo periodo della gravidanza per passaggio transplacentare (infezioni in utero), mentre la maggior parte (50-60%) vengono contratte durante il travaglio o al momento del parto tramite l'esposizione diretta a sangue o secrezioni infette o per ingestione di sangue materno. Il restante 20% delle infezioni viene contratto *postpartum* attraverso l'ingestione del latte materno infetto. Sono stati definiti dei criteri per stabilire l'esatto momento della trasmissione. Si ritiene che la trasmissione sia stata precoce (in utero) in presenza di un test positivo per HIV (coltura o PCR) entro le prime 48 ore di vita. La trasmissione viene invece considerata *intrapartum* in assenza di una valutazione virologica positiva durante la prima settimana con evidenza di infezione da HIV tra 7 e 30 giorni di età. La trasmissione viene considerata *postpartum* quando messa in evidenza durante il corso dell'allattamento materno. L'HIV è stato isolato dal latte sia libero, sia associato alle cellule. C'è una relazione lineare tra la durata dell'allattamento materno e la probabilità della trasmissione postnatale dell'HIV. È stato dimostrato che dal 2° al 6° mese di allattamento l'incidenza della trasmissione è dello 0.7% per mese. Durante i mesi successivi il rischio diminuisce ed è dello 0.6% per mese tra i 6 e gli 11 mesi e dello 0.3% tra i 12 e i 18 mesi.

Molti studi hanno dimostrato che il livello di HIV-RNA plasmatico nella madre è il principale fattore predittivo del rischio di trasmissione dell'infezione al bambino. È stato dimostrato, in donne non trattate, che valori superiori alle 10,000 copie/ml, tra 1,000 e 10,000 copie/ml e <1,000 copie/ml erano associati con un rischio di trasmissione rispettivamente del 37%, 15% e 5%. Tuttavia, anche se il valore dell'RNA materno è molto utile nel predire il rischio medio di trasmissione in una popolazione, l'informazione per le singole pazienti è più limitata poiché una soglia di assoluta sicurezza non è stata stabilita e la trasmissione può avvenire anche con livelli non determinabili di HIV-RNA.

La rottura prematura delle membrane amniotiche è associata con un aumentato rischio di trasmissione perinatale dell'HIV probabilmente in relazione all'aumentata durata dell'esposizione del feto alle secrezioni vaginali infette. Uno studio recente ha dimostrato che la rottura delle membrane più di 4 ore prima del parto è associata ad un rischio di trasmissione del 25% nei confronti di un 14% di rischio per le donne con rottura delle membrane entro 4 ore dal parto.

Dati recenti indicano che *il taglio cesareo elettivo prima dell'inizio del travaglio ha un ruolo molto importante nel ridurre il rischio di infezione*. Un'analisi multivariata effettuata nel corso di una grossa meta-analisi di più di 8.500 coppie di madri/bambini ha dimostrato che, controllando per l'uso della terapia antiretrovirale, lo stadio dell'infezione nella madre, e il peso del bambino alla nascita, il rischio di trasmissione perinatale è diminuito di circa il 50% nelle donne che vengono sottoposte a taglio cesareo elettivo. Questa modalità del parto è teoricamente associata con una diminuita probabilità di microtrasfusioni di sangue infetto al feto durante il parto. Inoltre, il taglio cesareo impedirebbe il contatto fetale diretto con le secrezioni materne infette nel canale del parto.

La possibilità di prevenire l'infezione verticale fu dimostrata per la prima volta dallo studio PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trial Group) 076 i cui risultati vennero pubblicati nel 1994. Lo studio prevedeva l'arruolamento di donne tra la 14° e la 34° settimana di gestazione con una conta di linfociti CD4+ $\geq 200 \text{ mm}^3$, e la randomizzazione al trattamento con zidovudina o al braccio placebo. Nel gruppo di trattamento le donne ricevevano zidovudina 100 mg x 5 dall'arruolamento fino al momento del parto; durante il travaglio veniva somministrata zidovudina per via endovenosa alla dose di 2mg/kg in un ora e poi 1mg/kg/hr per infusione continua fino al parto. Al bambino

veniva quindi somministrata zidovudina ad una dose di 2mg/kg ogni 6 ore per 6 settimane dalla nascita. Non era previsto l'allattamento materno. Questi dati sono stati confermati successivamente in numerosi altri studi anche in donne con stadio più avanzato della malattia. Dal 1994 il regime dello studio ACTG 076 è diventato il trattamento standard nella maggior parte dei paesi occidentali. Dal momento della sua diffusione i tassi di trasmissione sono diminuiti in modo sostanziale (riduzione del rischio del 67.5%).

Altri studi eseguiti in paesi in via di sviluppo hanno fornito importanti informazioni sull'efficacia della terapia preventiva. Tra questi va segnalato lo studio thailandese in cui, in una popolazione di donne che non allattavano i loro bambini, la somministrazione di zidovudina alla dose di 300 mg due volte al giorno e per 4 settimane prima della fine della gestazione e 300 mg ogni 3 ore durante il travaglio ha ridotto la trasmissione dell'infezione del virus HIV dal 19 % del gruppo placebo al 9 % del gruppo in terapia. In un altro studio (un braccio dello studio Petra) si è osservata una riduzione della trasmissione del 38 % in una popolazione allattante e trattata con AZT/3TC durante il travaglio e poi per una settimana sia al neonato che alla donna. Recentemente in uno studio in Uganda è stata somministrata in singola dose la nevirapina (200 mg) per os alla gestante durante il travaglio e al neonato (2 mg/kg) entro le prime 48 ore dal parto con riduzione della trasmissione dell'infezione del 50%. Un follow-up di questo studio ad un anno dal suo completamento dimostra che la dose somministrata al bambino previene la trasmissione postnatale, anche se non sono conosciuti i meccanismi di prevenzione.

Le linee guida per il trattamento della donna in gravidanza nei paesi industrializzati sono state aggiornate dal momento dell'implementazione dello studio PACTG 076, quando l'uso di un singolo farmaco antiretrovirale era comune. Attualmente si ritiene che le donne in gravidanza debbano ricevere una terapia antiretrovirale basata sugli stessi criteri usati per le altre persone con infezione da HIV. Se un regime antiretrovirale ottimale per una donna non comprende la zidovudina, se ne raccomanda comunque l'aggiunta poiché la zidovudina è al momento un farmaco antiretrovirale con dimostrata efficacia nel ridurre la trasmissione perinatale, anche se tutti i dati internazionali suggeriscono che l'uso di potenti combinazioni di antiretrovirali in gravidanza è associato con una riduzione della trasmissione perinatale molto maggiore di quella riportata nello studio 076.

Tuttavia la decisione di adottare un regime terapeutico in gravidanza deve tenere conto del fatto che le dosi di alcuni farmaci possono essere inadeguate per i fisiologici cambiamenti metabolici tipici di questa condizione e che gli effetti sul feto e/o sul neonato e sulla gravidanza di alcuni antiretrovirali sono ancora sconosciuti (vedi potenziale tossicità mitocondriale dello studio Petra della combinazione AZT/3TC). Questo aspetto raccomanda di eseguire un follow-up prolungato di tutti i neonati esposti in utero e alla nascita a terapie con combinazioni di farmaci.

TABELLA 6 RACCOMANDAZIONI DI MASSIMA PER LA PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE MATERNO-FETALE DEL VIRUS HIV IN GRAVIDANZA E NEL NEONATO

1. Donne sieropositive gravide senza precedente terapia antiretrovirale	<p>a) <u>1° trimestre</u>: a queste gestanti dopo la valutazione clinica dovrebbe essere offerto, dopo la 14a settimana di gestazione di eseguire il trattamento con zidovudina secondo il protocollo 076. In base allo stadio clinico potrebbe essere indicata una terapia combinata che includa due NRT tra cui zidovudina +/- un PI. Terapia con zidovudina al parto e al neonato per 6 settimane. Allattamento artificiale.</p> <p>b) <u>2° e 3° trimestre</u>: come sopra con trattamento breve di zidovudina da sola o in aggiunta al regime terapeutico</p>
--	--

2. Donne sieropositive gravide che hanno in corso una terapia antiretrovirale	a) Continuare la terapia in corso con l'aggiunta di zidovudina se non compresa nel regime terapeutico + eseguire il trattamento con zidovudina nel neonato. Informare la gestante sui possibili rischi teratogeni per il feto che potrebbero derivare dalla prosecuzione della terapia. Allattamento artificiale. Se la donna era stata trattata in precedenza con zidovudina è consigliabile verificare la presenza di mutazioni che conferiscono la resistenza. b) Se lo stato di gravidanza viene accertato entro il primo trimestre è possibile interrompere tutte le terapie e reintrodurle simultaneamente dopo la 14a settimana con l'inclusione della zidovudina alla gestante e al neonato. Allattamento artificiale.
3. Donne sieropositive in travaglio di parto senza precedente terapia antiretrovirale	Zidovudina e 3TC + 1 settimana di Zidovudina e 3TC al neonato (riduzione del rischio di trasmissione del 38%). In alternativa Nevirapina orale in singola dose alla gestante e al neonato entro le prime 48 ore dal parto. Allattamento artificiale
4. Neonato da madre senza precedente terapia antiretrovirale	Iniziare una terapia antiretrovirale singola (zidovudina) o combinata entro le prime 48 ore dal parto e continuarla per 6 settimane. Allattamento artificiale.

Nelle prime due condizioni riportate nella tabella 6, dal momento che studi clinici e di metanalisi hanno dimostrato l'efficacia del parto cesareo elettivo, questa procedura deve essere discussa con la gestante e può essere offerta in aggiunta alla terapia farmacologica in particolare a quelle gestanti senza terapia e con elevata carica virale nel corso del terzo trimestre di gravidanza.

Sono stati segnalati gravi effetti avversi, dei quali tre anche fatali per acidosi lattica, con l'uso combinato in gravidanza di didanosina e stavudina, che invitano ad estrema cautela. Questa associazione dovrebbe essere presa in considerazione solo in caso di beneficio potenziale che superi il rischio, e quando non ci siano opzioni alternative con altri regimi terapeutici.

Tutti i farmaci antiretrovirali hanno un potenziale teratogeno (e sono tutti classificati in classe C della categorizzazione FDA, salvo la didanosina che è in classe B). Tutte le donne in trattamento antiretrovirale in gravidanza dovranno essere informate della potenziale teratogenicità dei farmaci che stanno assumendo. Va segnalato che dati ottenuti sulle scimmie, disponibili soltanto per l'efavirenz, hanno confermato il potenziale teratogeno di questo farmaco, che non dovrà essere utilizzato in gravidanza e nella prevenzione della trasmissione materno-fetale.

9. Raccomandazioni per il trattamento del Bambino con infezione da HIV-1

9.1 Problemi generali e aderenza alla terapia

L'introduzione di terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART) è stata associata al crollo della morbilità e mortalità per HIV anche nel bambino. Restano tuttavia ridotte le opzioni terapeutiche nei bambini in quanto la maggior parte dei farmaci antivirali impegnati nella pratica clinica o nei trial non è disponibile in formulazione pediatrica (appendice 2).

Nei lattanti e nei bambini piccoli le difficoltà di somministrazione ne limitano l'uso, mentre sarebbe necessario condurre studi di farmacocinetica mirati per valutare le posologie ottimali.

L'accettazione della terapia da parte dei genitori e del bambino stesso - coinvolto nella gestione della sua malattia e informato del suo stato clinico - appaiono condizioni fondamentali per una corretta assunzione di farmaci di cattivo sapore, somministrati più volte al giorno, con il cibo o a digiuno, spesso di nascosto da amici o parenti non informati. Gli aspetti relativi alla *compliance*

terapeutica devono quindi essere valutati con molta attenzione nel programmare il momento di inizio di una terapia, nel cambiamento del regime terapeutico e nella scelta dei farmaci.

La terapia antivirale è sempre correlata con un incremento della medicalizzazione ed un peggioramento della qualità di vita del bambino e della sua famiglia, ed è pertanto un evento di grande impatto psicologico. Per ottenere i migliori risultati è quindi opportuno che sia all'inizio sia in occasione di ogni sua modifica, vengano effettuati colloqui approfonditi con i genitori o tutori e con il bambino stesso. Il tipo di scelta terapeutica, i possibili effetti collaterali, l'importanza di assumere i farmaci regolarmente vanno discussi con cura per capire quale sia l'associazione terapeutica che presenta le maggiori possibilità di successo nel caso specifico e nel contempo sia la più semplice da somministrare, considerando anche quali farmaci assumono i genitori. In molte situazioni sarà utile fornire anche un supporto psicologico e sociale.

La corretta scelta terapeutica deve quindi considerare, oltre ai criteri già riportati nelle linee guida dell'adulto, anche i seguenti aspetti per i bambini:

- l'adeguatezza dei farmaci in funzione dell'età, del metabolismo, dell'assorbimento e distribuzione, delle condizioni cliniche
- le capacità della famiglia nel somministrare regimi complessi e nell'essere compliant
- la ricerca della maggiore semplicità di somministrazione (palatabilità degli sciroppi, minor numero di pillole, ridotto numero di somministrazioni, indipendenza dagli alimenti)
- le condizioni relative a quel specifico bambino.

La scelta terapeutica richiede quindi, specie in età pediatrica, particolari e specifiche competenze oltre che un adeguato impegno di tempo.

Visto che molti farmaci antiretrovirali non sono disponibili in formulazione pediatrica, si ritiene utile, ove possibile e opportuno, un coinvolgimento attivo dei Servizi di Farmacia Ospedalieri per l'allestimento di formulazioni galeniche-magistrali personalizzate, sia nei dosaggi che nelle forme farmaceutiche.

9.2 Quando iniziare la terapia

Non vi sono ancora dati che indichino con certezza il migliore momento per iniziare la terapia pertanto la decisione si baserà sullo stato clinico(i) e sui valori dei linfociti CD4 e carica virale (VL).

Tutti gli autori sono concordi nel trattare i soggetti con segni clinici di AIDS (CDC classe C), molti ritengono opportuno iniziare la terapia in coloro che sono sintomatici (CDC classe B) (18) anche se dubbi vengono sollevati per singoli episodi di polmonite o LIR. Importante appare il monitoraggio della crescita e dello sviluppo psicomotorio oltre che un attento controllo dei valori di CD4+ e carica virale.

L'età del bambino è di fondamentale importanza se la scelta viene basata sulla carica virale (VL) che raggiunge il suo picco nei primi mesi di vita e si riduce di circa 0.5 log ogni anno. Valori ripetutamente oltre 1.000.000 di copie/ml nel primo anno di vita sono correlati ad una rapida progressione verso AIDS o exitus nei primi 18 mesi di vita e sono indicativi per l'inizio di una terapia.

Per i bambini oltre l'anno di età si deve considerare che i valori di HIV-RNA inferiori alle 100.000 copie (5 log) e la percentuale dei CD4+ > 15% non sono correlati ad un alto rischio di progressione della malattia e permettono di dilazionare l'inizio del trattamento.

Indipendentemente dallo stato clinico, dopo il primo anno di vita, il trattamento è raccomandato nelle condizioni di persistente viremia elevata oltre le 100.000 copie (5 log) o grave difetto immunologico con ripetuta percentuale dei CD4+ < 15%.

Nelle condizioni intermedie quali quelle definibili nelle categorie cliniche N-2, A-2, B-1 e B-2, è opportuno considerare il trattamento solo se è rilevabile un rapido calo del CD4+ (riduzione del 30% del valore % o assoluto nell'arco di 6 mesi) oppure un sostenuto e ripetuto incremento della carica virale (1 log).

9.3 Con quale terapia iniziare

Gli ottimi risultati ottenuti nei bambini in termini di riduzione della mortalità e recupero immunologico sono prevalentemente stati riportati per combinazioni di 2 NRTI più un PI. L'indiscussa efficacia di questa associazione porta a considerarla come prima scelta nelle condizioni di alto rischio di progressione come nei casi di AIDS clinico (CDC classe C). Pochi sono ancora gli studi pediatrici che hanno utilizzato Nevirapina od Efavirenz, il primo è disponibile in sciroppo con discreta palatabilità, il secondo disponibile in capsule che permettono una monosomministrazione giornaliera.

Uno studio specifico per valutare se sia più conveniente iniziare con 2 NRTI e 1 PI per cambiare in seguito con 2 diversi NRTI + 1 NNRTI oppure iniziare con 2 NRTI + 1 NNRTI per passare in seguito a 2 diversi NRTI + 1 PI è in via di realizzazione in Europa e USA.

Efficaci anche i regimi con 3 NRTI (comprendenti l'Abacavir) che tuttavia necessitano di ulteriori studi.

9.4 Quando cambiare la terapia

Le condizioni nelle quali è consigliabile cambiare la terapia antivirale sono legati ad eventi collaterali di media o grave entità (classe 3 o 4) oppure a condizioni di fallimento clinico, immunologico e/o virologico.

9.5 - Effetti collaterali gravi, scarsa tollerabilità al farmaco, scarsa compliance

Effetti collaterali di lieve o media entità devono sempre inizialmente essere trattati con farmaci sintomatici in quanto molto frequentemente sono transitori e facilmente risolvibili con terapie sintomatiche.

Se il motivo del cambio è la scarsa compliance particolare attenzione deve essere dedicata all'individuazione dei motivi che l'hanno determinata (gusto, frequenza e orario delle somministrazioni, coinvolgimento dei genitori), per essere certi che questi non persistano anche con la nuova terapia

- Peggioramento clinico

Nei bambini in trattamento con HAART è raro che si vada incontro ad un peggioramento clinico considerato come comparsa di una manifestazione indicativa di AIDS (Classe C) o di un coinvolgimento neurologico. Anche l'arresto di crescita o un significativo calo ponderale devono essere valutati con attenzione come segni di peggioramento. In questi casi la terapia deve essere cambiata rapidamente, valutando nel contempo l'eventualità di resistenze virali e della compliance.

La comparsa di nuovi episodi di infezioni opportunistiche in pazienti già diagnosticati in categoria C e con grave deficit di CD4+ non sono strettamente indicativi per un cambio del trattamento ed andranno valutati insieme ai parametri virologico ed immunologico.

- Peggioramento immunologico

Il peggioramento immunologico è inteso come:

- una riduzione persistente della percentuale dei CD4+ di almeno 5 percentili in coloro che hanno CD4+ <15%
- una rapida diminuzione del numero assoluto dei CD4+ oltre il 30% in meno di 6 mesi.

- Peggioramento virologico

La gran parte dei cambiamenti della terapia vengono effettuati per fallimenti virologici determinati da rebound di viremia o mancanza di riduzione della carica virale. Nei bambini può essere necessario un tempo maggiore per raggiungere il nadir della viremia che spesso è seguito da una ripresa della replicazione.

Per fallimento virologico si intende una riduzione della carica virale inferiore ad I logio dopo 3 mesi dall'inizio della terapia o una ripresa della replicazione di almeno I logio dal livello più basso (nadir).

- Mancata compliance

Una causa frequente di fallimento terapeutico è legata alla scarsa aderenza alla terapia. Modifiche del benessere sociale o sanitario nell'ambito della famiglia possono modificare significativamente l'aderenza alla terapia.

- Resistenza virale

Resistenze virali possono comparire più lentamente nei bambini che negli adulti ma possono poi interessare anche gli altri farmaci della stessa classe.

- Scelta del nuovo regime terapeutico

La modifica della terapia antivirale deve presupporre il cambiamento di tutti e tre i farmaci dello schema precedente. L'introduzione di una nuova classe di farmaci nello schema di trattamento permette di evitare la possibilità di resistenze crociate.

Anche se la validità dei test genotipici non è ancora stata stabilita con certezza in età pediatrica (è in corso il trial europeo PENTA-8), la conoscenza delle mutazioni del genotipo virale del paziente permette di valutare, oltre l'eventuale non assunzione della terapia, la mancanza di resistenze correlabili ad uno dei farmaci utilizzati e quindi permette di mantenere nello schema di trattamento una delle molecole precedentemente assunte (cambio di due soli farmaci).

- Terapie di salvataggio

Terapie di salvataggio o mega-HMRT, che prevedano l'assunzione contemporanea di più di tre farmaci, possono essere utilizzate anche in età pediatrica o adolescenziale in coloro che hanno presentato più fallimenti terapeutici.

Associazioni di due inibitori delle proteasi tra cui il Ritonavir a basse dosi possono essere utilizzate in età pediatrica anche se poche sono le segnalazioni relative a questi trattamenti.

10. Nota sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali

La tossicità a breve, medio e lungo termine, dei farmaci antiretrovirali attualmente disponibili sta diventando un problema centrale. Nuovi effetti collaterali e nuove tossicità specifiche per ogni farmaco utilizzato o per le diverse classi farmacologiche vengono continuamente segnalati e descritti, al punto che sarebbe difficile realizzare, in questo documento, una trattazione esauriente di una materia così vasta e in continua espansione. Per questo motivo, è stato ritenuto più opportuno limitarsi ad elencare - nell'**Allegato 1** - gli effetti collaterali e gli eventi avversi più gravi di frequente riscontro clinico, mentre si sollecita la continua consultazione degli aggiornamenti delle pubblicazioni ufficiali delle autorità regolatorie italiane, europee ed americane, oltre che la consultazione di siti web che riportano in tempo reale quanto viene segnalato nella letteratura mondiale e dalle stesse industrie farmaceutiche.

11. Interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali

Una caratteristica specifica di molti farmaci antiretrovirali, particolarmente degli inibitori della proteasi e degli inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa, è la loro interazione con il citocromo epatico p450. Numerosi antiretrovirali, particolarmente gli inibitori della proteasi, sono in grado di influenzare, in senso positivo o negativo, il metabolismo di altri farmaci. Particolare attenzione va quindi posta nella valutazione di queste interazioni, che richiedono in molti casi aggiustamenti posologici. D'altra parte, alcune di queste interazioni possono anche essere utilizzate ai fini terapeutici, come nel caso dell'impiego del ritonavir, il più potente inibitore del citocromo p450, per aumentare i livelli plasmatici di altri inibitori o per migliorarne la farmacocinetica. Va anche tenuto presente che il citocromo p450 è responsabile del catabolismo di numerosi chemioterapici utilizzati per la terapia o profilassi di infezioni opportunistiche.

Per quanto riguarda le interazioni tra metadone e farmaci antiretrovirali si rimanda all'**Allegato 3**.

Per ulteriori informazioni si rimanda ai riferimenti riportati in bibliografia ed ai siti Web di interesse specifico.

12. Orientamenti attuali della ricerca e nuove strategie terapeutiche

Numerose problematiche restano tuttora irrisolte in tema di terapia antiretrovirale. In particolare saranno di grande importanza ulteriori studi con i seguenti obiettivi:

- Chiarificazione del ruolo della replicazione virale residua in corso di terapia antiretrovirale, correlazione con l'accumulo delle resistenze, correlazione con il danno immunologico a lungo termine.
- Definizione più sicura e precisa del livello di HIV-RNA che deve indurre allo switch terapeutico
- Definizione ulteriore della validità dei test di resistenza genotipica e fenotipica
- Definizione dell'efficacia delle strategie di intensificazione, induzione-mantenimento, semplificazione (in particolare attraverso il passaggio da regimi contenenti PI a regimi contenenti NNRTI, una strategia che studi preliminari hanno mostrato essere relativamente sicura in termini virologici).

- Definizione delle migliore strategie di sequenziamento e di associazione dei diversi farmaci e classi di farmaci
- Valutazione del costo-beneficio del monitoraggio terapeutico dei farmaci

D'altra parte, la speranza di aumentare il numero delle opzioni disponibili e soprattutto la qualità dei farmaci antivirali in termini di tossicità, farmacocinetica, schema posologico è riposta nei nuovi farmaci antivirali di seconda generazione " che sono in fase di sviluppo clinico. Questi includono sia nuove molecole dirette contro i due bersagli già utilizzati, che dirette contro nuovi bersagli virali, tra cui i più promettenti in termini terapeutici sembrano essere quelli contro l'integrasi virale e i meccanismi di fusione tra HIV e cellule bersaglio. Notevoli speranze sono riposte nella messa a punto di strategie in grado di eradicare l'infezione e sull'immunoterapia. Su quest'ultima strategia si possono evidenziare due linee di interventi: a) una linea atta a potenziare la risposta immunitaria con l'impiego di citochine quali la IL-2, la IL-12; b) una seconda linea che prevede l'immunizzazione terapeutica con proteine HIV o a DNA. Tra queste sono in corso di sperimentazione vaccini che inducono immunità anti-gp120, anti-Tat, anti-nef, anti-Gag e anti-Pol, isolati o in varie combinazioni.

13. Riferimenti Bibliografici

1. Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) in Italia. Aggiornamento dei casi notificati al 31 dicembre 2000. Istituto Superiore di Sanità, Reparto AIDS e MST (COA). Disponibile al sito <http://www.simi.iss.it/aids.htm>
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60
3. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl M et al. Antiretroviral Therapy in Adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel *JAMA*, 283:381, 2000
4. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Med* 1999;5:512-7
5. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Eng J Med* 337: 725-733, 1997
6. Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. Review. *Ann. Rev Pharmacol Toxicol.* 40:649-74, 2000.
7. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med.*;341:1865-73, 1999
8. Weinstein B. Nevirapine, didanosine, and zidovudine for patients with HIV: the INCAS trial. Italy, Netherlands, Canada, and Australia. *JAMA.* 281:131, 1999.
9. Fischl M, Greenber S, Clumeck N, Peters B, Rubio R, Gould J, Boone G, West M, Spreen B and Lafon S, 1999. Ziagen (Abacavir, ABC, 1592) combined with 3TC and ZDV is effective and durable through 48 weeks in HIV-1 infected antiretroviral-therapy-naïve subjects (CNA3003). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL,
10. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, Cooper D, Lange J, Harris M, Wainberg MA, Robinson P, Myers M, Hall D. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12:1619-24
11. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 Sep 19;133(6):401-10
12. Garcia F, Vidal C, Plana M, Cruceta A, Gallart MT, Pumarola T, Miro JM, Gatell JM Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis* 2000; 3:392-394

13. Pandolfi F., Alario C., Girardi E., Rava L., Ippolito G., Kunkl A., Aiuti F.; & The Other Members of the Italian CD4 Quality Control Group. The Italian quality control study for evaluation of CD4 cells in centres involved in the treatment of HIV patients. *Clin. Exp. Immunol.* 111,564 – 573 1998
14. Mezzaroma I., Carlesimo M., Pinter E., Santini Muratori D., Di Sora F., Chiarotti F., Cunsolo MG., Sacco G., Aiuti F., Clinical and Immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Inf. Dis.* 29 1423, 1999
15. Agnoletto V., *HIV Medicine* 2001 (in press)
16. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Clotet B, Conway B, Demeter LM, Vella S, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA.* 18:2417-26, 2000.
17. MMWR. Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposure-worldwide, 1997-2000, 49, nos 51& 52, 2001
18. Viganò A, Vella S, Saresella M, Vanzulli A, Bricalli D, Di Fabio S, Ferrante P, Andreotti M, Pirillo M, Dally LG, Clerici M, Principi N. Early immune reconstitution after potential antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume. *AIDS.* 14:251-61, 2000.
19. Mauss S. HIV-associated lypodistrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(S3):S197-S207

Siti Web di interesse specifico:

- Panel on clinical practices for the treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services / Henry J. Kaiser Family Foundation. January 2000. <http://www.hivatis.org>
- Panel on clinical practices for the treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services / Henry J. Kaiser Family Foundation. 5 February 2001. <http://www.hivatis.org>
- Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 24 January 2001 <http://www.hivatis.org>
- Working Group on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. <http://www.hivatis.org>
- BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. December 1999. www.aidsmap.com/bhiva/bhivagd1299.htm

- JAMA HIV/AIDS Information Center: <http://www.ama-assn.org/special/hiv>
- National Library of Medicine HIV/AIDS Information: <http://www.nlm.nih.gov/hiv.htm>
- AIDS Treatment Information Service: <http://www.hivatis.org>
- Medscape, sezione HIV/AIDS: <http://hiv.medscape.com>
- CDC, National Center for HIV, STD, and TB prevention: <http://www.cdc.gov/nchstp/hiv>
- Per le interazioni farmacologiche: <http://hiv-interactions.org> e <http://hiv.db.stanford.edu/hiv>